

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部 藥物諮詢室 主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 92 年2月

衛生署警語

衛生署宣佈藥害救濟給付案例再增 16 件，並針對抗癲癇藥品之使用者提出警告。

新增藥害救濟給付案例 16 件中，含**死亡 2 件、嚴重疾病 14 件**，總給付金額達新台幣兩百八十餘萬元。

2 件死亡案例分別為：

- 1 21 歲女性癲癇病患---因使用 **Carbamazepine(Tegretol®)** 而導致顆粒性白血球減少之不良反應(依文獻顯示此不良反應之發生機率約為 4 人/百萬人)。
- 2 59 歲男性 TB 病患---因使用**四合一抗結核藥**(Ethambutol+ Rifampicin+ Isoniazid+ Pyrazinamide)而產生史帝文生氏-強生症候群之不良反應(國外有許多個案報告，但並無詳確發生率可提供參考)。

其餘嚴重疾病 14 件中，發現有 7 件產生嚴重之皮膚不良反應，分別為：

- 1 Phenytoin(Dilantin®) 2 件---使用者發生率為一般人之 91 倍。
- 2 Carbamazepine(Tegretol®) 3 件---產生皮膚嚴重之不良反應發生率為 3 人/百萬人，產生毒皮症之不良反應發生率為 0.5 人/百萬人。
- 3 Lamotrigine(Lamictal®) 2 件---成人發生皮膚嚴重之不良反應發生率為 3/1000，小孩約為 1/100。

衛生署特別提醒正在使用抗癲癇藥品之民眾，服藥期間應特別注意皮膚、黏膜之變化，如有搔癢、發熱、紅疹、水泡等異常症狀之產生應立即向原處方藥品之醫師，或就近至醫療院所診治。衛生署亦提醒醫療相關專業人員特別留意使用抗癲癇藥品之病患上述不良反應之發生。衛生署並表示，藥物科技之發展日新月異，未來因科技發展之極限，而無法預見之藥害事件將日漸增多，衛生署規劃建立之『藥害救濟制度』，可充分**保障正當使用藥品**而受害之無辜病患之用藥權益。

衛生署近年來不斷積極推動，建立嚴謹的醫藥相關法規體系及提高藥品審查效率，促進審查作業透明化，縮短審查時間，期以提高審核之品質，並與國際管理法規接軌，同時協助及鼓勵國內生技產業研發新藥；於 87 年 7 月起，建立我國之『藥物不良反應監視及通報系統』，以期建立專屬於本國國人之藥品安全資料庫，在讓國人與世界各國同步使用最新之藥品時，**進而確實保障國人之用藥安全。**

資料來源: <http://www.doh.gov.tw/>

本期要目

- 一、衛生署警語
- 二、藥品異動專欄
- 三、專題報導:系統性回顧介紹

藥品異動專欄

一、依據中華民國九十二年一月二十二日(92)集邇字第 0920001171 號辦理。

二、本院第 104 次藥委會通過之新藥：

項次	商品名	學名	廠牌	備註
1	Apano 200mg tab	Mifepristone	美時化學	同意新進
2	Asadin 10mg inj	Arsenic trioxide	東洋藥廠	同意新進
3	Dexaltin oral paste 2gm/tub	Dexamethasone	日化藥廠	刪除 Scorol
4	Estrade 2mg tab	Estradiol valerate	信元藥廠	同意新進
5	Fosamax 70mg tab	Alendronate	MSD 藥廠	刪除 Fosamax 10mg
6	Lisim 250mg tab	Terbinafine	中化	刪除 Lamisil 250mg
7	MabThera 100mg/10ml, 500mg/50ml	Rituximab	羅氏藥廠	刪除 Temodal 20mg cap, DTIC 200mg inj
8	Mercilon 21's/box	Ethinylestradiol, Desogesterel	Organon	同意新進
9	Mirapex 0.25mg tab	Premipexole	Pharmacia	刪除 Siltin 5mg
10	Nimbex 10mg/5ml amp	Cisatracurium	Glaxowellcom	刪除 Atracurium 10mg/ml, 2.5ml
11	Rescula 0.12% 5ml/bot	Isopropyl unoprostone	台灣藤澤	刪除 Timolol 0.25% 5ml/bot
12	Risperdal 1mg tab	Risperidone	楊森藥廠	刪除 Risperdal 3mg tab
13	Singulair 4mg tab	Montelukast Na	MSD 藥廠	刪除 Singulair 5mg
14	Smokfree patch(5,10,15 號)	Nicotine	信東生技	同意新進
15	Suzin 10mg cap	Flunarizine 2Hcl	生達藥廠	刪除 Sibelium 5mg
16	THADO 50mg cap	Thalidomide	東洋藥廠	同意新進
17	Toricam gel 40gm/tub	Picroxicam	五洲藥廠	與 Tonex 併列
18	Visudyne 15mg vial	Verteporfin	諾華藥廠	同意新進

系統性回顧 (systematic review) 介紹

李權芳藥師

根據統計，每年約有兩百萬篇醫學文章發表在兩萬多種生物期刊中。在龐雜的資訊下，沒有任一位醫療人員所吸收的醫療知識能夠跟得上這些資料的更新，更別說應用到病人身上。根據美國 office of technology assessment 及其他公信單位的估算，醫療處置中僅有 10 - 20% 是仰賴所謂的科學證據，剩下的則受文化、個人經驗、醫療政策、看診時間、給付制度、醫師（病患）的教育及個人價值觀影響。

吸收醫學新知是一回事，能否吸收有用的資訊然後應用於臨床又是另一回事。為什麼？因為臨床試驗的好壞受許多因素如樣本數、經費來源、研究環境、及研究設計影響，許多文章雖然發表了，卻禁不起科學的嚴謹檢驗，就算閱讀了也沒有價值。實際狀況是許多醫療人員並未接受相關的訓練去辨別不同研究間的好壞、差異。

因此有一群人希望藉由科學嚴謹的檢驗方式，選定專一的醫療問題，將這些繁瑣複雜、散見各處的臨床研究，透過一個標準化的回顧過程找出來評估，並做出明確結論，這個結論可以告訴大家以目前現有的證據，這樣的治療方式值不值得用，這就是系統性回顧的簡單理念。把它說「學術」一點好了，系統性回顧是針對「某醫療處置」對「特定臨床問題」，利用嚴謹的方法去確認、去嚴格評估相關臨床試驗，並據此將研究結果整合起來，做成明確結論。在國外，這一套學問習慣使用證據醫學（Evidence-based medicine）來稱呼，系統性回顧只是一套方法的通稱。我的經驗中，一個小組做出一份完整的報告所需的時間往往超過一年。

相對於系統性回顧的，叫做「描述性回顧」（narrative review），通常這類回顧是用於描述一個比較廣泛的問題，裡面回顧的文章不一定完整，搜尋過程可能也有瑕疵，在評估時變異數相對比較大，在下結論時很多是「描述性」的，所以可能隨回顧者的喜好而變。當然，這並非說此方法不好，因為執行一個回顧必須要考量人力物力及其他相關因素，例如資料有限（例如尖端的醫藥技術），因此在沒有更好的證據的支持下，這類的回顧也會被採用。在系統性回顧的方法下，不管是誰來執行回顧，所得結果應該一致。

描述性回顧如果被誤用，其回顧報告的結論可能會變成廠商最佳的推銷武器，或變成只是沒有事實根據的「個人意見」，怎麼說呢？一個真實例子是一位得過諾貝爾獎的生化學家一直在大力倡導維生素 C 的功效，也舉出許多臨床試驗佐證他的觀點，可是在系統性回顧的驗證下發現他所舉的例子只是「片面」的文章，其實也更多研究不支持維生素 C 的功效，這說明了就算是頂尖的研究學者也可能做出不正確推論。

當然，錯誤推論可能有很大的影響，例如可能已經有廣大群眾深信這位超級專家的話而服用了無數大劑量的維生素，也可能某家藥商維生素 C 的銷售量大增而利潤增加，或民眾因為使用維生素 C 而出現嚴重的腸胃道副作用、甚至胃出血。在醫療管理上，可能就是浪費醫療資源、排擠其他醫療支出、減緩尖端醫療科技發展、造成病患生命財產的損失等。

至於系統性回顧的實際操作，我舉個例子，如果今天想知道 Aspirin 對治療根管手術後牙痛的功效，那就必須先將相關的文獻利用電子資料庫（包括 Medline, EMBASE, SCI, Cochrane Library 等）搜尋出來，然後將原始文章找出來，仔細閱讀，然後先去除不科學、不嚴謹的研究（例如隨機取樣、或雙盲做的不好或未描述病患在實驗過程中退出率（drop-out）），然後可能的話，將實驗設計比較好的研究做一個統計上的整合。這個整合的過程，必須考慮幾個因素，例如不同研究間所用的判斷指標（clinical endpoints）可

能不同，也就是用來判定有無療效的標準不一致，例如 A 研究測量痛覺用的指標是 visual analogue scale（測量疼痛度的指標之一），B 研究可能是用疼痛強度（pain intensity）量表的方式，執行回顧的人必須將不同研究時指標（criteria）的差異性整合，當然還要考慮不同研究間樣本數、劑量、給藥頻率、追蹤時間及劑型等等的差異，回顧者必須將這些差異都考慮進去後，再用量化的統計方法（meta-analysis）將研究數據整合。整合的結果就是讓研究人員去宣稱「Aspirin 對於根管治療術後牙痛到底有無療效」。

當然，事情往往沒那麼單純，例如吃了五年的低劑量 Aspirin 後可預防一位病患出現心肌梗塞，卻可能因此增加兩位腸胃道出血病患，類似這樣的副作用問題也要在回顧裡面考慮進去，也就是說在回顧文章前必須考慮清楚在擬定 criteria 時該考慮的變數。所以我常想，知識不是硬梆梆的東西，所以如果在文章中看見這個臨床實驗發現了什麼，請不要太訝異或深信不疑，因為有可能到了明天新的實驗數據一公佈，經過統計分析後，翻兩翻，結論又得顛倒過來講。

並非每一個回顧都能使用統計方法去整合，在某些情況下，要硬生生將不同研究整合起來有實際的困難，這時候，我們就只能用描述性的方式去將結果報告出來即可。當然，不能整合並不代表不好，只能說沒有令人信服的方式來整合，在這情況下，所做的系統性回顧，只可以說是定性的（qualitative），不是定量（quantitative）的。不管定性或和定量的系統性回顧，對我而言，在價值上其實兩者等值，只是學自然科學的人總是認為「數字會說話」，覺得那樣比較科學，所以往往輕定性而重定量的回顧報告，其實這觀念並不正確。

不光是醫療上可以用系統性回顧來下結論，一般的日常生活也有其應用。例如我們在報紙讀到某科學家發現每天食用蕃茄可以預防癌症，或大哥大手機的輻射會不會造成腦瘤，系統性回顧都有一席之地。以同樣方法，我們先將有效的指標（例如罹病率）訂出來，然後找出相關研究，實驗設計佳的分數高，最終結果所佔的比重（重要性）就比較重，實驗設計沒那麼好、卻在容許範圍內的則分數較低，最後算總分時的比重也會低一點，加加減減，就會有一個結果出來，那就是結論。例如有五個設計優良的研究都支持大哥大會造成腦瘤，七個設計比較差的實驗說不會，加權之下，結論有可能是會，也有可能不會造成腦瘤。當然，有個重要因素一定要考慮進去，那就是研究計劃是否受藥商、紅酒製造商或手機製造商的經費贊助（在文章最前面或最後面都會有敘述），這個因素可能會影響研究人員執行實驗時是否中立、是否會動手腳去「操弄」實驗數據，當然，結論的客觀性也會受質疑。

除了證據醫學這名詞外，現在還有許多新詞彙如證據教育（Evidence-based education）、證據營養（Evidence-based nutrition），放在藥物治療上就是證據藥物治療學（Evidence-based pharmacotherapy）。其實所用的方法都一樣，都是希望透過一個完整的搜尋方式，將現有的證據找出來評估。

接下去，我整理了系統性回顧的應用：

- 一、 決定是否給予某種有效的治療？例如研究顯示，小孩子的急性中耳炎給七天抗生素治療並無法減少發炎或發燒的時間。
- 二、 評估經濟效益，建立臨床使用的方針。例如院內臨床路徑的建立。
- 三、 政策層面。健保局核准新式醫療器械的給付，或新藥與已上市藥物的藥效或經濟效益比較。
- 四、 做為醫院審核新進藥品的證據，審核內容包含與現有類似藥物的療效比較、安全性（副作用）、及經濟效益等等。

- 五、 彌補現今傳統持續教育的不足，這我說明一下。根據研究報告，目前傳統的持續教育方式對於醫療人員的實際效用有限，也就是說，這些持續教育內容並不能很有效地提供醫療人員的臨床需要。我們必須教導醫療人員利用一套簡單的方法讓他們可以針對自己的需要去尋找答案，或乾脆建立一個資料庫讓他們去直接要答案，因為短時間的持續教育所能提供資訊畢竟有限，換成比喻，就是我們應該提供給醫療人員的，不是一塊塊的黃金（持續教育內容），而是呂洞賓的「手指頭」，也就是系統性回顧強調的方法。學了這套方法後，醫療人員便可以針對自己的需要自己找文獻、下判斷，解決無窮無盡的問題。在這方面，證據醫學大師 David L. Sackett 所著的兩本書 *Clinical epidemiology - a basic science for clinical medicine* 及 *Evidence-based medicine- How to practice and teach EBM* 有詳盡描述。
- 六、 在設計臨床試驗時可以讓研究者做全面性考量，將研究資源做有效的運用，避開不必要的錯誤，做出清楚、完整又可接受科學檢驗的臨床試驗。

在國外，專門做系統性回顧的是位於英國的 The Cochrane Collaboration，從 1992 年起它在英國牛津成立第一個 Cochrane 中心，次年成立了 The Cochrane Collaboration 後，截至目前為止，這個組織在 15 個國家、有 50 個主題、6000 多名會員，工作是讓臨床試驗的療效評估在方法學、統計學、及軟體使用在嚴格要求下完成。截至今年三月，已經發表了約 1200 多篇嚴謹的回顧性文章，是一個非常重要的資料來源。我在國外所學習的機構，是專門做皮膚疾病評估的一個小組。

對於台灣來說，據我知，為了控制醫療預算、將有限資源做合理運用，我們也想跟歐、美及日本一樣，朝健康科技評估（Health technology assessment, 簡稱 HTA）的方面來走，其中需要用到的就是系統回顧的方法學。目前台灣的 HTA 由台大醫學系主任侯勝茂、健保局前總經理賴美淑及國防醫學院藥學系譚教官等人在推動，主要希望依據國際準則（The International Conference on Harmonisation, ICH¹）來做。

這邊也順便介紹一下 ICH，ICH 是由美國、歐洲共同體、及日本等國相關機構所舉行的一系列會議，目的是希望對於人類使用的醫藥科技訂出審查標準及執行規範（guideline），內容包括生物科技、基因製劑、經濟效益、療效判定、臨床試驗的組織架構及報告內容，及藥物致癌性研究等。在這方面，美國、加拿大、日本、英國、澳洲等國都在進行中。我比較熟知的英國甚至有 National Institute of Clinical Excellence (NICE) 專職在負責。

資料來源:

1. Mulrow, C. and Cook, D. (Eds., 1998) Systematic reviews: Synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia: American College of Physicians.
2. Grayson, L. (1997) Evidence-based medicine. London: The British Library.
3. NHS R&D centre (1998) Evidence-based medicine. Oxford: NHS R&D centre.
4. Sackett, D.L. (1997) Evidence-based medicine and treatment choices. Lancet. 349:570.
5. Sackett, D.L., Richardson, W.S., Rosenberg, W and Hayes, R.B. (1998) Evidence-based medicine, How to practice and teach EBM. Edinburgh: Churhill Livingstone.

請多多利用【藥物諮詢專線：87923311轉17304】